Experimentelle Prüfung der toxischen Wirkung von Galle und Gallenbestandteilen bei subduraler Applikation

zugleich ein Beitrag zur Toxikologie des subduralen Hämatoms

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

BORIS PRITZKER

aus Kischineff (Rumänien)

Universitätsdruckerei H. Stürtz A.-G., Würzburg — 1934

Von der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel angenommen auf Antrag von

Herrn Prof. Dr. Carl Henschen.

Datum der Promotion: **10. Juli 1932.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

„Deutsche Zeitschrift für Chirurgie"

Separatabdruck aus Band 243, 1/3, 1934.

Die Pathogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna (P.h.i.) wurde in jüngster Zeit durch *C. Henschen* [1] übersichtlich dargelegt. Dabei kam es *Henschen* darauf an, insbesondere mit der hauptsächlich in letzten Jahren aufgekommenen Bezeichnung P.h.i., die an sich von vorneherein eher ein Terminus technicus des Pathologen ist und fälschlicherweise auch vom Kliniker für alle möglichen hämorrhagischen Formen duraler Krankheitsveränderungen übernommen wurde, endgültig aufzuräumen. Weil das subdurale Hämatom ätiopathogenetisch eben nur ein Syndrom verschiedenster Krankheiten der harten Hirnhaut ist, hat *Henschen* vorgeschlagen, statt der Bezeichnung Pachymeningitis wieder die früher verwendete Nomenklatur „blutende Dura", „hämorrhagisches Duralsyndrom" oder kurz „Hämatom der Dura mater" zu gebrauchen.

Es gelang ihm, auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen und dank umfassender klinischer Beobachtung die Gruppe der entzündlichen, d. h. pachymeningitischen Erkrankungen von der Gruppe der nicht-entzündlichen, d. h. den Pachymeningosen, reinlich zu scheiden.

Was trotz aller Reichhaltigkeit der ätiologischen Momente grundlegend für die Entstehung der blutenden Dura mitverantwortlich zu sein scheint, ist mit großer Sicherheit in einer primären *angeborenen oder erworbenen Minderwertigkeit der Duragefäße* zu suchen. Die Ergründung solcher primär krankhaft veränderten Gefäßwandung wäre ihrerseits ein wertvolles Neuland für den Forscher.

Neben den hämorrhagischen Entzündungen durch Lues, Tuberkulose, hämovasotoxische Zustände, Neoplasmen usw. und neben dem nicht-entzündlichen hämorrhagischen Duralsyndrom bei Hämophilie, Arteriosklerose, Avitaminosen usw. (*Henschen* [2], *Huguenin* [3], *Kihn* [4], *Rosenberg* [5], *Wohlwill* [6], *Köhl* [7] u. m. a.)

[1] Schweiz. med. Wschr. **1930**, 26. — [2] a. a. O. — [3] Entzündungen des Gehirnes und seiner Häute. *v. Ziemssen,* Spezielle Pathologie, Bd. 1, XI. — [4] Experimentelle Avitaminosen, in *Stepp* u. *György,* Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927. — [5] Erg. inn. Med. **20** (1921). — [6] Virchows Arch. **214** (1913). — [7] Korresp.bl. schweiz. Ärzte **1889**.

figurieren auf der Liste der Pachymeningosen noch jene klinisch bislang zu wenig gewürdigten toxikotischen Hämatomformen, welche durch das Liegenbleiben des Blutkuchens und seine chemischen Zustandsänderungen ausgelöst werden *(Henschen*[1]*)*.

Die erwähnten ätiologischen Momente rufen aber bekanntlich eine Reihe anderer Krankheitsbilder hervor. Diese, wenn sie ihren Sitz im Gehirn haben und mit P.h.i. zusammen bestehen, lassen das ganze Krankheitsbild noch komplizierter erscheinen. Die dadurch bedingte Vielgestaltigkeit der Symptome wurde als geradezu bezeichnend für P.h.i. hervorgehoben (*Henschen*[2], *Huguenin*[3] u. a.).

Es schien daher berechtigt, klinisch mehrere Typen des Krankheitsverlaufes zu unterscheiden, z.B. kephalgischer, neuralgischer, apoplektiformer, psychiatrischer, bilitoxischer, akut-meningitischer usw. (*Huguenin*[4], *Henschen*[5], *Rosenberg*[6] u. a.). Ein Teil der Fälle bietet in ihrem klinischen Verlaufe das Bild einer akuten oder einer subakuten cerebralen Toxikose (*Henschen*[7]), wie oben erwähnt wurde.

Will man nun die sich in einem solchen Hämatom abspielenden chemischen Umwandlungen in Betracht ziehen, so liegt es nahe, die unmittelbare Nachbarschaft zwischen Hirn und Hämatom besonders zu unterstreichen. Dann drängt sich der Gedanke an die direkte Einwirkung der im Hämatom u. U. gebildeten Toxine auf die Hirnsubstanz mit besonderem Nachdruck auf. Denn die subduralen Hämatome enthalten die sich im Verlaufe des Zerfalles der Blutbestandteile bildenden Produkte, u. a. die Zerfallsprodukte des Hämoglobins, und zwar vorwiegend das Hämatoidin, oft in relativ großen Mengen.

Seit *Fischers*[8] Untersuchungen über das Hämoglobin und seine Zerfallsprodukte wissen wir aber, daß Hämatoidin und Bilirubin identisch sind. Der Hauptfarbstoff im Hämatom ist also mit dem Gallenfarbstoff, und zwar dem Bilirubin identisch.

Es ist schwer, etwas näheres über den Hämatoidin-, bzw. Bilirubingehalt der subduralen Hämatome auszusagen.

Hijmans van den Bergh[9] fand in einem Falle von traumatisch entstandenem subduralen Hämatom das Bilirubin in einer Konzentration von 1:4000. Die Konzentration des Farbstoffes in der Gallenblase beträgt nach *Noël-Paton*[10] 1:1000 bis 1:1250. Schätzt man den Inhalt der Gallenblase auf 30—40 ccm, so ergibt sich daraus der Bilirubingehalt der ganzen gefüllten Blase als schwankend zwischen 12—40 mg. Die Quantität der von *van den Bergh* untersuchten Flüssigkeit betrug aber 150 ccm, so daß der gesamte Bilirubingehalt des betreffenden Hämatoms dem Bilirubingehalt einer vollen Gallenblase mindestens gleichkam, wenn auch die Konzentration geringer war.

Sonst liegen leider keine Untersuchungen der subduralen Hämatome auf ihren Farbstoffgehalt vor. Solche Untersuchungen wären auch nicht ohne weiteres ausführbar. Nicht nur die relative Seltenheit der Erscheinung bedingt dies. Es fehlt bis jetzt eine allen Anforderungen entsprechende Untersuchungsmethode.

---

[1] a. a. O. — [2] a. a. O. — [3] a. a. O. — [4] a. a. O. — [5] a. a. O. — [6] a. a. O. — [7] a. a. O. — [8] *Fischer* u. *Reindel:* Z. physiol. Chem. **127** (1923); angef. n. *Fischer,* in *Oppenheimer,* Handbuch der Biochemie, Bd. 1, S. 351. — [9] Gallenfarbstoff im Blute, Leipzig 1918. — [10] angef. n. *van den Bergh.*

Die von *H. van den Bergh* modifizierte *Ehrlich*sche Diazoreaktion ersetzte alle bis dahin geübten, wenig zahlreichen und wenig zuverlässigen Methoden. Die neueren später zu nennenden Untersuchungen aber haben allmählich die Fehler, die der *van den Bergh*schen Methode anhaften, aufgedeckt.

In seinen 1916 [1] und 1918 [2] erschienenen Arbeiten unterscheidet *van den Bergh* den sogenannten „direkten" Ausfall seiner Reaktion von dem „indirekten". Direkt ist der Ausfall der Reaktion in der Galle und im Blutserum in allen Fällen von mechanischem Stauungsikterus. Unter allen anderen Bedingungen fällt die Reaktion „indirekt" aus. Diese Erscheinung konnte nicht restlos aufgeklärt werden, birgt aber die Möglichkeit einer Fehlerquelle in sich.

In den erwähnten Arbeiten bezeichnete *van den Bergh* seine Methode als die „quantitative Schätzung" des Gallenfarbstoffes. Nach den neueren Untersuchungen von *Jendrassek* und *Czike* [3] gibt sie fast stets zu niedere Werte, manchmal nur 60% des tatsächlichen Gehaltes, an. Zahlreiche Vorschläge zur Verbesserung der *van den Bergh*schen Methode blieben nicht aus, z. B. die von *Tannhauser* und *Andersen* [4] *Martini* [4], *Enriques* und *Sivo* [4], *Bakaltschuk* [4]. Sie alle werden von *Jendrassek* und *Czike* als ungenügend und versagend bezeichnet.

Es wurde mir nun die Aufgabe zuteil, zu untersuchen, ob nicht der Farbstoff des Hämatoms das toxische Prinzip in den Fällen der oben erwähnten toxischen Erscheinungen gewesen sein könnte, und zu diesem Zwecke Versuche am Kaninchen vorzunehmen.

Die Annahme toxischer Eigenschaften beim Gallenfarbstoff ist durch die früheren amerikanischen Arbeiten unterstützt worden. 1905 haben *Meltzer* und *Salant* [5] bei Gelegenheit und auf Grund ihrer Versuche am Kaninchen die bis dahin geltende Annahme — die Toxizität der Galle sei allein auf die Eigenschaften der Gallensäuren zurückzuführen — angezweifelt. 1909 zeigten *King* und *Stewart* [6], daß die Injektion von gallensauren Salzen in der gleichen Konzentration, wie sie in der Galle vorkommen, wirkungslos ist, während den Gallenpigmenten eine hohe Toxizität zukommt. Durch *Gillert* [7] wurde neuerdings die Toxizität der Gallensäuren geprüft, ohne daß aber die Resultate von *King* und *Stewart* berücksichtigt worden wären. Weitere Angaben über die Toxizität des Bilirubins fand ich nirgends.

Diese man darf sagen, sporadischen toxikologischen Experimente regten uns zur Prüfung der Toxizität der Galle und ihrer Säuren an, allerdings unter ganz anderen Versuchsbedingungen, nämlich bei der subduralen Injektion der zu prüfenden Substanzen, während die angeführten Autoren intravenös oder intramuskulär injizierten.

Unsere Versuchsanordnung

war jeweils die folgende: Novocainanästhesie, Kopfhautschnitt in der Medianlinie, Wegpräparieren der Haut, Zurücklegen des Periostes und Trepanation, r. von der Medianlinie auf der Verbindungslinie zwischen den hinteren Augenwinkeln. Die Trepanationsöffnung betrug im Durchmesser 4—6 mm. Derart gelang es stets, eine unversehrte Duraoberfläche, ohne Gefährdung des Sinus sagittalis, zu erhalten. Sodann wurde eine sehr dünne, an ihrem Ende leicht gebogene Hohl-

[1] Biochem. Z. **77**, 91 (1916). — [2] a. a. O. — [3] Z. exper. Med. **60**, 562 (1928). [4] angef. n. *Jendrassek* u. *Czika*. — [5] J. of exper. Med. **11**, 673 (1909). — [6] ebenda **11**, 673 (1909). — [7] Z. exper. Med. **52**, 779 (1926).

nadel schräg subdural eingestochen und der Inhalt der Spritze in den Duralsack injiziert. Es hat sich nur ein einziges Mal eine stärkere Blutung aus der Dura ereignet. Bei der Ausführung aller dieser Manipulationen verhielten sich die Tiere ruhig. Die injizierte Flüssigkeit blieb subdural liegen; höchstens eine Spur davon erschien unter dem intrakraniellen Druck in der Einstichöffnung wieder. In den wenig zahlreichen Fällen, wo dies nicht zutraf und eine relativ größere Flüssigkeitsmenge herausgetreten zu sein schien, wurde der Versuch als nicht gültig betrachtet. Es wurde in allen Fällen versucht, im Harn die Spuren der injizierten Flüssigkeiten, d. h. Galle, Gallensäuren und Gallenfarbstoff, nachzuweisen, sowie die Größe der Blutleukocytenzahl und rectal gemessenen Temperaturschwankungen in einen Zusammenhang mit den übrigen Erscheinungen zu bringen. Alle diese Versuche verliefen resultatlos. Sowohl die *Pettenkofer*sche Probe, wie das *Rosin*sche Überschichten mit 1%iger alkoholischer Jodlösung waren stets negativ ausgefallen. Die Blutentnahme erfolgte aus der Ohrvene. Die Leukocytenzahlen variierten von Tier zu Tier und von einem Mal zum anderen derart stark, daß wir es nicht gewagt hätten, einen folgerichtigen Schluß daraus zu ziehen. Unsere Ergebnisse in dieser Hinsicht stimmen übrigens mit den Angaben *Jaffés*[1] vollkommen überein.

Gallenversuche: Es wurde nur Kaninchengalle injiziert. Sie wurde unmittelbar oder jedenfalls kurz vor der Injektion einem frisch getöteten Kaninchen steril entnommen.

Die Erscheinungen, die sich nachher zeigten, waren sehr charakteristisch und wurden nach keiner der Galleninjektionen vermißt. Im großen ganzen erinnerten sie außergewöhnlich stark an das Bild eines anaphylaktischen Shockes. Der Beginn war meist ganz akut. Plötzlich einsetzende klonische Zuckungen der Extremitäten und des ganzen Körpers wechselten mit tonischen Krämpfen ab. Die Krämpfe und Zuckungen traten verschieden stark auf, wobei die Tiere noch hoch sprangen. Der Puls war verlangsamt und abgeschwächt, die Atmung im Beginne beschleunigt, nachher verlangsamt und oberflächlich. Alle diese Erscheinungen folgten ziemlich schnell aufeinander. Genau dasselbe Bild ergab sich nach der subduralen Injektion von Hundegalle bei einem Hunde. Stärke und Ausgang der Erscheinungen waren nicht nur von der Menge der eingespritzten Galle abhängig, sondern, wie es sich später gezeigt hat, in hohem Grade von ihrer Konzentration. Die durch die Punktion gewonnene Galle ist nicht immer von der gleichen Konzentration. War sie sehr dickflüssig und dunkel verfärbt, so ergab sich eine letale Dosis von nur 0,03 ccm auf 1 kg Körpergewicht. Von dünnflüssigerer Galle bedurfte es einer höheren Dosis für den letalen Ausgang, 0,05 bis 0,07 ccm auf 1 kg Körpergewicht.

Bei den Injektionen der Galle, welche mit der gleichen oder mit der zweifachen Menge von steriler Aqua dest. vermischt war, ergab die letale Dosis, obwohl sie nun im verdünntem Zustand appliziert wurde, das gleiche schwere Vergiftungsbild.

[1] Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Julius Springer 1931.

Der Tod erfolgte allermeist kurz nach den Injektionen. Nur einige Tiere überlebten die Injektionen 14—36 Stunden. Ein Teil von ihnen erhielt Ol. camphorat. subcutan in großen Mengen. In dieser Zeitspanne wiederholten sich die Krämpfe, jedoch nicht sehr oft.

Der Befund in der Schädelhöhle wechselte. Bei den unmittelbar nach der Injektion zugrunde gegangenen Tieren konnte man allerhöchstens eine leichte Injizierung der die Einstichöffnung umgebenden Duralgefäße konstatieren. Die injizierte Galle war vom bloßen Auge nirgends zu erkennen, was bei der Geringfügigkeit der injizierten Mengen kaum verwundern kann. Ganz anders war der Befund bei den Tieren, die den Eingriff längere Zeit überlebten. Das Aussehen der Dura mater erinnerte bei einigen sehr an die menschliche P.h.i. Die seit der Injektion verflossene zu kurze Zeit (höchstens 36 Stunden) und der untenstehende mikroskopische Befund beweisen aber zur Genüge, daß es sich trotz der auffallenden Ähnlichkeit im makroskopischen Aussehen nicht um eine P.h.i. im Sinne eines frischen duralen, bzw. eines subduralen Hämatoms, sondern lediglich um die Folgen der örtlichen Galleneinwirkung handeln kann.

Kaninchen VIII. An der Stelle, welche makroskopisch Bezirken dunkelbraunrötlicher Verfärbung der Dura, sowie dem gleichzeitig durch vermehrte Gefäßinjektion gekennzeichneten Trauma entspricht, erkennen wir mikroskopisch von außen nach innen die gegenüber den normalen Bezirken um das 3fache und mehr verdickte und ödematös gequollene sowie in ihrem faserigen Bau teilweise aufgelockerte Dura. Diese selbst, noch ohne Rundzellinfiltrat und deutliche Fibrinauflagerung, ist von ihrer Unterlage z. T. mit, z. T. ohne die übrigen Hirnhäute durch ausgedehnte, fibrinös durchmischte Blutungen abgehoben. Die letzteren können da und dort mit ihren Quellen, den Arachnoidalvenen und venösen Sinus, in direkten Zusammenhang gebracht werden. In entsprechendem Bereiche der Hemisphäre ist die benachbarte cerebrale Rindenschicht von blutigem Erguß durchsetzt und auch in benachbarten Bezirken derart ödematös durchtränkt, daß bis weit in die Tiefe das Bild eines gewöhnlichen Hirnödems mit dem einer ausgesprochenen Encephalomalacia rubra mannigfaltige Kombinationen ergibt. Dabei glauben wir, daß die zahlreichen kleinsten, an kommotionelle Blutungen erinnernden Blutaustritte nicht mit dem peripheren Erguß direkt zusammenhängen, sondern daß sie für sich durch die toxische Wandschädigung der hyperämisch prall gefüllten, kleinsten Capillaren zustande gekommen sind.

Sicher sind die erwähnten miliaren Blutherde jünger als das oben beschriebene Subduralhämatom; denn wir finden in letzterem, an vereinzelten Stellen, deutliche Zeichen einer bereits vorgeschrittenen Nekrobiose: leichte Kontinuitätsstörung des Gewebes, nicht mehr färbbare Kerne der Glia, Kerntrümmer neben plumpen unförmigen Resten von Ganglienzellen. Hinzukommt bereits eine reaktive polymorphkernige Zellemigration, insbesondere im Bereiche der unmittelbar subduralen Hirnrinde. Diese Erscheinungen fehlen in den miliarhämorrhagischen (tieferen) Bezirken vollständig.

Zwischen den abnorm erweiterten Spalträumen der Hirnhäute findet sich ein feinwabiges Gerinnsel mit hellbraungrünlich verfärbten, vereinzelten Einlagerungen (Gallenschleim). Die gallige Imbibition erstreckt sich an dieser Stelle auch in die obersten Schichten der Hirnsubstanz. Es läßt sich nicht sicher feststellen, ob der Gallenfarbstoff von den leukocytären Elementen phagocytiert ist.

Daß die Galle bei der intraperitonealen Einverleibung örtlich zu Nekrosen führt, wird von *Bunting* und *Brown* [1] angegeben.

So ist es in Übereinstimmung mit diesen Befunden nicht zu verwundern, wenn wir, wie bereits dargelegt, auch in weiteren diesbezüglichen Präparaten nekrobiotische Bezirke verschiedener Ausdehnung und anderseits capilläre Hämorrhagien fanden. Es erübrigt sich deshalb die Skizzierung weiterer mikroskopischer Präparate.

Nach *King* und *Stewart* erwies sich bei ihren Versuchen der Calciumzusatz zum Gallenfarbstoff als entgiftend. Von der Vermutung ausgehend, es könnte von dieser Seite her ein näherer Einblick in die sich bei der Gallenwirkung abspielenden Vorgänge gewonnen werden, beschloß ich zu untersuchen, ob sich der Calciumzusatz zur Galle bei der subduralen Verabfolgung als entgiftend erweisen werde.

Bekanntlich ist Calcium ein schweres Gift, auch in seinen neutralen Verbindungen. So gibt *Meyer* [2] für $CaCl_2$ die tödliche Dosis bei der subcutanen Injektion mit 0,3—0,4 g auf 1 kg Körpergewicht an. Die Tiere gehen dabei in einigen Tagen zugrunde; der Tod ist ein centraler.

Zu Kontrollzwecken untersuchten wir die Calciumwirkung bei subduraler Verabfolgung. Wir verwendeten stets eine 10%ige sterile Ampullenlösung von Calcium *Sandoz* (Calciumgluconat).

Ihre letale Dosis bei intravenöser Injektion wird von *Rothlin* [3] mit 0,153 g auf 1 kg Körpergewicht angegeben.

In unseren Versuchen erwies sich das Calcium bei der subduralen Injektion erheblich toxischer. Die letale Dosis betrug 0,01 g auf 1 kg Körpergewicht. Der Tod trat nach kurzer Zeit unter den Erscheinungen einer allgemeinen Lähmung ein.

Bei der histologischen Untersuchung fanden wir die Gefäße der Hirnsubstanz stark kontrahiert, wobei diese durch einen freien Hof vom Gewebe abgehoben sind. Diesen Hof fanden wir auch in den normalen Kaninchenhirnen (er ist nichts anderes als der erweiterte Spaltraum, der die Gehirngefäße umgibt und u. U. die Funktionen der in der Hirnsubstanz fehlenden Lymphgefäße z. T. erfüllt [*Szymonovicz* [4]]); er tritt aber nach der Calciuminjektion beträchtlich deutlicher in Erscheinung. Wir glauben, daß die durch die starke Kontraktion der Gefäße hervorgerufene Ischämie der Hirnsubstanz mitverantwortlich für das rasche Ableben der Tiere nach der subduralen Calciuminjektion ist. Dabei bleibt die Frage nach einer besonderen toxischen Wirkung des Calciumions an sich noch offen.

Bei histologischen Untersuchungen unserer Versuchstiere konnten wir in den Ventrikeln und in den von diesen teilweise nur von einer dünnen Ependymschicht

[1] angef. n. *Henschen*. — [2] Experimentelle Pharmakologie von *Meyer* und *Gottlieb*, S. 561. Wien u. Berlin: Urban-Schwarzenberg 1920. — [3] Schweiz. med. Wschr. **1927**, 388. — [4] Lehrbuch der Histologie, S. 377. Leipzig: Curt Kabitzsch 1915.

getrennten fissuralen Spalträumen, d. h. an den daselbst verlaufenden arteriellen und venösen Gefäßen, spaltförmige Lymphräume feststellen, welche die Gefäßadventitia mantelförmig umfassen. Diese „Lymphscheiden" sind gegen die Adventitia von dieser selbst, gegen das übrige Gewebe oder Ventrikellumen durch einschichtiges plattes Endothel begrenzt. Neben diesen Lymphscheiden verlaufen zahlreiche, teilweise weite Lymphräume, ebenfalls von einem einschichtigen Endothel begrenzt, welches seinerseits auf einer dünnen bindegewebigen Grundlamelle ruht. Diese Lymphräume, wie auch die Lymphscheiden zeigen in ihrem Inneren ein feinstes fibrilläres Haarnetz, durchsetzt von feinsten kernartigen Gebilden an ihren Kreuzungspunkten.

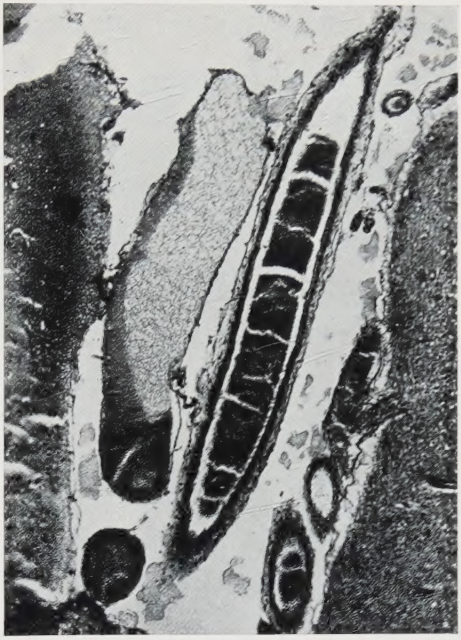

Abb. 1. (50 f. Vgr.) (Nach einem Mikrophotogramm der Basler Klinik.) In der Mitte ein mit Blut erfülltes Gefäß, mit deutlich sichtbarer periadventitieller einschichtiger Wand. Li. davon ein Lymphraum mit deutlicher Haarnetzstruktur im Lumen, im unteren Teil bluthaltig. (Kaninchen XIII, Frontalschnitt durch Seitenventrikel.)

Diese Lymphräume sind (Abb. 1) z. T. mit Blut erfüllt, besonders dann, wenn durch subdurale Blutergüsse sich das Blut von da in diese Lymphräume ergießt. So kommt es, daß wir mehrmals diese intraventrikulären, der Ventrikelwand anliegenden Lymphsäcke unter obiger Voraussetzung mit Blut prall gefüllt fanden, so daß beinahe kein freies Ventrikellumen mehr übrig war. Wenn wir aus klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen wissen, daß u. U. kleinste Blutungen in die Ventrikelwand oder in das Ventrikelinnere tödlich verlaufen können, so neigen wir dazu, bei unseren Kaninchenversuchen die plötzlichen unerwarteten Todesfälle kurz nach der Trepanation mit dieser abnormen Überfüllung der intraventrikulären Lymphgefäße auf Grund eines traumatischen Blutergusses zu erklären.

In der Abb. 2 werden die Verhältnisse bei stärkerer Vergrößerung wiedergegeben.

Es liegt nicht im Aufgabenkreis der vorliegenden Arbeit, näher auf diese Frage einzugehen. Wir hielten es jedoch für angebracht, den obigen Befund hier anzuführen, da dies in der von uns durchgesuchten Fachliteratur und insbesondere im neuen, von *Jaffé*[1] herausgegebenen Buch „Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere" nicht beschrieben wird.

Bei den Injektionen der mit gleicher Menge 10%iger Calciumlösung vermischten Galle konnte keine Herabsetzung der Toxizität der Galle beobachtet werden. Das einzige, was konstatiert wurde, war ein etwas weniger stürmischer Verlauf der beschriebenen Erscheinungen nach der

[1] a. a. O.

Injektion. Die letale Dosis der Galle blieb dieselbe. Ebensowenig wurde die Toxizitätsherabsetzung bei einer etwas modifizierten Versuchsanordnung beobachtet: Es wurde zuerst die Calciumlösung, 5 Minuten darauf die Galle injiziert. Endlich hatte die Injektion eines Gemisches, bestehend aus gleichen Mengen Galle, Aqua dest. und Calciumlösung, die gleichen negativen Ergebnisse. Der mikroskopische Befund stimmte im wesentlichen mit dem nach der Galleninjektion überein.

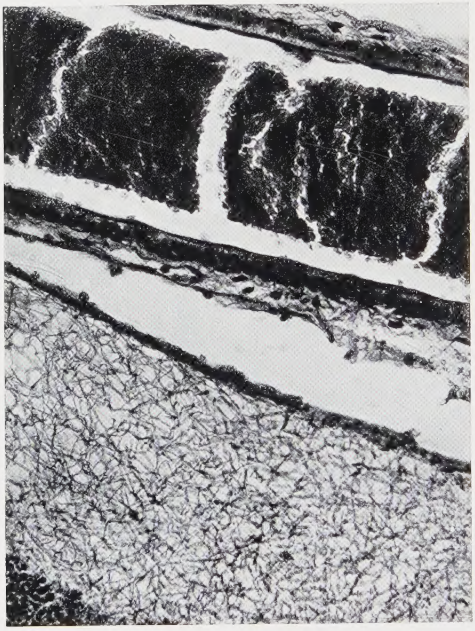

Abb. 2. (Nach einem Mikrophotogramm der Basler Klinik.) Das Blutgefäß aus Abb. 1 mit periadventitiellem Spaltraum bei starker Vgr. (250f.).

Alle diese Versuche stellten eindeutig die der Galle bei der subduralen Einverleibung zukommende hohe Toxizität fest. Es lag kein zwingender Grund vor, dies auf die pH-Wirkung der Galle selbst zu beziehen.

Die p_H der Galle schwankt nach *Tschopp* [1] in den weiten Grenzen zwischen 5,7—7,8.

Deshalb erheischten die oben geschilderten Versuche weiterhin die Feststellung der Toxizität der Gallensäuren und des Gallenfarbstoffes.

Für die Gallensäurenexperimente wurden die beiden Hauptsäuren, *Glykocholsäure* und *Taurocholsäure*, bzw. Natriumglykocholat und Natriumtaurocholat gewählt [2].

Die Konzentration dieser Salze in der Galle wird verschieden angegeben. Sie beträgt nach *Hari* [3] 5,6—10,8%. Nach *Hammarsten* [4] beträgt der Taurocholatgehalt der Blasengalle 2,34%, der Glykocholatgehalt 6,87%. Die Toxizität dieser Säuren ist altbekannt. *R. Kobert* [5] vergleicht 1887 die Wirkung der Taurocholatsäure mit derjenigen des Mörchelgiftes. Die Wirkung anderer Gallensäuren soll derjenigen der Taurocholsäure ähnlich sein. Sie sind Hämolytica und Cerebralgifte. Unabhängig von diesen Angaben, und ohne sie zu berücksichtigen, untersuchte neuerdings *Gillert* [6] die Wirkung der Gallensäuren im Organismus. Er gibt auch die bei der intravenösen Injektion

[1] Protoplasma **6**, H. 1 (1929). — [2] Diese beiden Salze stellte uns in verdankenswerter Weise die Firma *Hoffmann-La Roche*, Basel, zur Verfügung. — [3] Physiologische Chemie. Berlin: Julius Springer 1928. — [4] angef. n. *E. Tschopp*, in Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 124. — [5] Kompendium der Toxikologie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1887. — [6] Z. exper. Med. **52**, 779 (1926).

tödlich wirkenden Dosen exakt an: Für Natriumglykocholat 0,09 g auf 1 kg Körpergewicht, für Natriumtaurocholat 0,11 g auf 1 kg. Glykocholat erwies sich also bei *Gillert* giftiger als Taurocholat.

Dies konnten wir bei der subduralen Injektion nicht bestätigen, indem sich in unseren Versuchen gerade das Gegenteil davon herausgestellt hat: Während die letale Dosis für das Taurocholat 0,002 g auf 1 kg Körpergewicht betrug, wurde Glykocholat in der Menge von 0,0025 g auf 1 kg ohne weiteres ertragen. Wir beobachteten nach der Injektion dieser Salze das gleiche, was nach den Galleninjektionen gesehen wurde, im großen ganzen vielleicht von etwas geringerer Intensität: tonisch-klonische Krämpfe, Verlangsamung der Atmung usw.

Dasselbe wird übrigens von *Gillert* in der Beschreibung seiner Versuche berichtet.

Die beiden Säuren wurden von uns in 5%iger Lösung injiziert.

Ihre pH beträgt: beim Glykocholat pH = 6,2, bei dem Taurocholat pH = 5,6.

Der mikroskopische Befund der Gehirne zugrunde gegangener Tiere unterschied sich im wesentlichen nicht von dem der Gallentiere.

Bei den Versuchen, die dazu bestimmt waren, die *Gallenfarbstoffwirkung bei der subduralen Injektion* zu prüfen, bedienten wir uns des Bilirubins „*Homburg*".

Es gelangt steril pulverisiert in Ampullen in Handel. Da Bilirubin im Wasser nicht löslich ist, stellten wir uns, jeweils kurz vor der Ausführung der Injektion, eine Suspension in Aqua dest. her.

Unter sterilen Kautelen wurde Bilirubinpulver sehr fein zerrieben und in dieser Form in Aqua dest. gebracht. Solche Suspension war ideal gebrauchsfertig. *Lewandowsky*[1] zeigte schon 1900, daß die in die Cerebrospinalflüssigkeit gebrachten Fremdstoffe zur Resorption gelangen. Nach *Hari*[1] beträgt die Konzentration der Gallenfarbstoffe in der Blasengalle 1,4—3,0%.

Wir injizierten das Bilirubin in fast allen Fällen in einer Konzentration von 2,5%. Diese Versuche wurden in 2 Reihen durchgeführt: In der ersten injizierten wir bloß die kurze Zeit (2—4 Stunden) vor der Injektion hergestellten Suspensionen; in der zweiten ließen wir die Suspensionen vor der Injektion verschieden lang stehen (bei einer Temperatur von 10° C im Dunkeln). Diese Suspensionen erreichten somit, bevor sie zur Injektion gelangten, ein Alter, das wir zwischen $2^1/_2$—8 Wochen festlegten.

In der ersten Versuchsreihe injizierten wir verschiedene Mengen, 0,00075—0,0036 g reinen Farbstoffes auf 1 kg Körpergewicht subdural. Wir geben diese Dosen in globo an, ohne den Verlauf im einzelnen darzulegen, aus dem einfachen Grunde, weil wir nie irgendwelche Erscheinungen nach diesen Injektionen gesehen haben. Die Tiere reagierten in keiner Weise darauf. Es war nicht das Geringste von den stürmischen

[1] Z. klin. Med. **40**, 480 (1900).

Erscheinungen, die die Gallen- und Gallensäureinjektionen verursachten, zu sehen. Auch in den darauf folgenden Wochen wurde bei den Tieren keine Absonderheit im Lebensablaufe bemerkt.

Somit konnten wir keine toxische Wirkung des Bilirubins in Menge und Konzentration, die sogar höher waren als in dem von *van den Bergh* angeführten Falle, feststellen.

Auch bei den Injektionen alter Suspensionen konnten wir keinen Beweis für die Toxizität des Gallenfarbstoffes erbringen.

Nach der Injektion von 0,0011 und 0,0015 g auf 1 kg Körpergewicht einer $2^1/_2$ W. alten Suspension starben 2 Tiere ohne irgendwelche objektiv registrierbare Prodrome ganz plötzlich, von einer Sekunde auf die andere, 5 Min. nach der Injektion, während man die Hautwunde nähte. Es wurden weder Krämpfe noch sonstige Veränderungen im ruhigen Verhalten der ständig beobachteten Tiere konstatiert. Wäre diese Erscheinung durch die hohe Toxizität des eingespritzten Stoffes bedingt gewesen, so hätte sie sich bei den weiteren Versuchen wiederholen müssen. Ferner sollte sie sich evtl. auch nach der Injektion der älteren Suspensionen zeigen. Beides war nicht der Fall.

Bei der histologischen Untersuchung dieser Gehirne fanden wir einen Teil der Gefäße des Gehirnes an mehreren Stellen äußerst kontrahiert, sowie ausgedehnte subdurale Blutung im Gebiete der Injektionsstelle. Daselbst läßt sich das injizierte Bilirubin nachweisen. Der Befund war bei beiden Tieren sehr ähnlich.

Diese Erscheinung wiederholte sich bei keinen sonstigen Versuchen; die Injektionen älterer Suspensionen verliefen ganz erscheinungslos. Die verwendeten Suspensionen waren $2^1/_2$, 3, $3^1/_2$, 5, 8 Wochen alt. Die Mengen der injizierten Substanz betrugen 0,0003—0,004 g auf 1 kg Körpergewicht.

Ein Tier nur hatte nach der Injektion von 0,2 ccm Flüssigkeit schwache Zuckungen der Extremitäten, die nach wenigen Sekunden verschwanden und sich nicht mehr wiederholten. Dies wurde von uns als ein Symptom der Hirnrindereizung durch die eingespritzte Flüssigkeitsmenge gedeutet.

Im Verlaufe der nach der Injektion verflossenen Wochen veränderte sich das ruhige Verhalten der Tiere keineswegs.

Die histologische Untersuchung der Gehirne einiger getöteter Tiere ergab keinen reichhaltigen Befund. An vereinzelten Stellen fanden wir in ganz geringen Mengen (was in Anbetracht der seit der Injektion verflossenen Wochen kaum verwundern kann) Reste von injiziertem Bilirubin, z. T. phagocytiert. Sonst konnte nichts Nennenswertes konstatiert werden (z. B. Verdickung der Hirnhaut im Bereiche der Injektionsstelle, als Folge des Injektionstraumas usw.).

Bei einem Tiere injizierten wir 0,05 ccm einer 2,5%igen frischen Bilirubinsuspension direkt in das Gehirn. Die Nadel wurde etwa 3 mm tief unter die Hirnrinde in der Gegend des r. Temporallappens eingestochen. Es trat sofort eine leichte Lähmung auf der li. Seite auf, die sich in den nächsten Tagen wieder gänzlich zurückbildete. Das Tier bot sonst keine Erscheinungen.

Es konnte also auch nach diesen Versuchen dem Gallenfarbstoff keine toxische Wirkung zugeschrieben werden.

Somit war es uns nicht möglich, die früher erwähnten Angaben von *King* und *Stewart* zu bestätigen.

Die Frage nach einer etwaigen toxikotischen Wirkung des Bilirubins bei der subduralen Einwirkung wird durch die vorliegenden Untersuchungen verneinend beantwortet. Es muß die Aufklärung jener Fälle von subduralem Hämatom, die, wie im Beginne der Arbeit erwähnt wurde, das Bild einer cerebralen Toxikose bieten, einer weiteren experimentellen Untersuchung vorenthalten bleiben.

Zusammenfassung.

1. Es wurde experimentell, mittels subduraler Verabfolgung die Wirkung der Galle, der Gallensäuren und des Bilirubins auf die harte Hirnhaut und das Gehirn geprüft. — 2. Die Galle erwies sich als ein cerebrales Gift. Die Gallensäuren stellten sich als starke cerebrale Gifte heraus. Das Bilirubin blieb wirkungslos. — 3. Calciumzusatz vermochte bei subdural injizierter Galle deren toxische Wirkung nicht zu neutralisieren. Calcium allein erwies sich bei dieser Verabreichungsweise als schweres cerebrales Gift. Diese toxische Wirkung kann n. u. M. z. T. darauf beruhen, daß durch die darauffolgenden Gefäßkontraktionen weitgehende Ischämie der Gehirnsubstanz eintritt. — 4. Durch die subdurale Injektion der obengenannten Substanzen konnte in keinem Falle eine P. h. i. oder eine Pachymeningose erzeugt werden. — 5. Die toxische Wirkung der z. T. obenerwähnten injizierten Flüssigkeiten beruht sicher nicht auf toxischer Wirkung des Bilirubinanteiles des Gallenfarbstoffes. In diesem Sinne konnten wir die Angaben von *King* und *Stewart* nicht bestätigen. Es muß deshalb einer weiteren experimentellen Prüfung vorbehalten bleiben, die etwaige toxische Wirkung der im subduralen Hämatom vorhandenen Stoffe, insbesondere des Biliverdins, zu erforschen. 6. Die Untersuchungen boten uns Gelegenheit, periadventitielle Lymphräume am Kaninchenhirn in ihrem mikroskopischen Feinbau zu beobachten und zu beschreiben.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, H. Prof. Dr. *C. Henschen* für die Überlassung des Themas und des erforderlichen Materiales meinen innigsten Dank zu sagen. H. Dr. *Bucher* danke ich für alle die Hilfe, die er mir bei der Ausführung der Arbeit jederzeit liebenswürdig erwies.